

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 32 29 169 A 1

⑤① Int. Cl. 3:  
A 61 K 31/70

②① Aktenzeichen: P 32 29 169.8  
②② Anmeldetag: 5. 8. 82  
④③ Offenlegungstag: 9. 2. 84

DE 32 29 169 A 1

⑦① Anmelder:

Robugen GmbH Pharmazeutische Fabrik, 7300  
Esslingen, DE

⑦② Erfinder:

Clercq, Erik de, Prof. Dr.med.; Balzarini, Jan, 3000  
Leuven, BE; Hempel, Bernd, Dr.; Kiefer, Gebhard,  
Dr.; Keppeler, Klaus, 7300 Esslingen, DE

⑤④ Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren Derivate als Zytostatika

Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren  
Derivate als Zytostatika in Kombination mit Arabinonukleosiden  
sowie Arzneimittel dieser Zusammensetzung. (32 29 169)

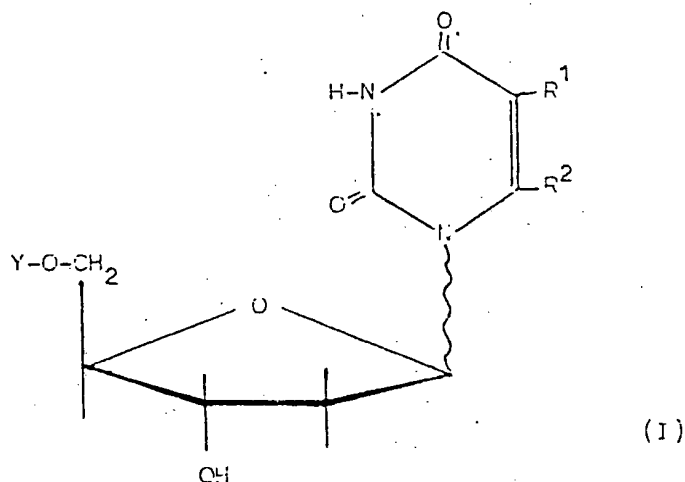
DE 32 29 169 A 1

05-03-82

3229169

Patentansprüche

1. Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren  
Derivate der allgemeinen Formel I

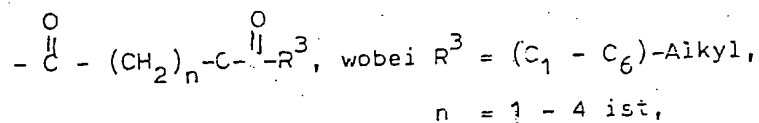
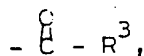


worin

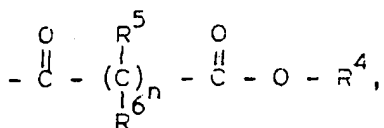
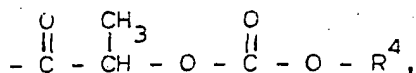
$R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2-6 C-Atomen, einen geradkettigen oder verzweigten  $(C_2 - C_6)$ -Halogenalkyl- oder  $(C_2 - C_6)$ -Halogenalkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest bedeuten,

$R^2$  H oder Halogen bedeuten,

Y -H,

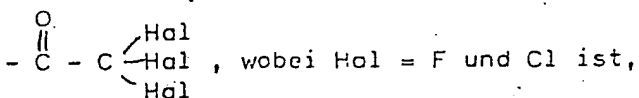
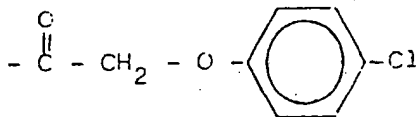
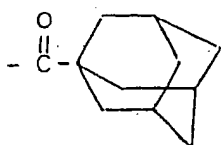


-2-



wobei  $\text{R}^4 = \text{H}$ , geradkettig oder verzweigt  
( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) - Alkyl ist,

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , die gleich oder verschieden sein  
können, ein Wasserstoffatom, eine gerade oder  
verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen,  
eine Phenyl-, Benzyl- oder Perfluoralkylgruppe  
mit 1 bis 6 C-Atomen sind,  
 $n = 0 - 8$  ist,



bedeuten,

bei der Bekämpfung von malignen Erkrankungen.

2. Verwendung von 5-Alkylprimidinnukleosiden und deren  
Derivate nach Anspruch 1 zur Potenzierung der Wirkung  
von zytostatisch wirksamen Arabinonukleosiden.
3. Arzneimittel zur Behandlung von malignen Erkrankungen,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer  
Verbindung gemäß Anspruch 1.

05.06.82

3229169

-3-

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, enthaltend als Wirkstoffe mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 zusammen mit einem Arabinonukleosid in einem üblichen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel, gegebenenfalls in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Formulierungsmittel.

UNTER

3229169

-4-

Esslingen, den 4.6.1982

R O B U G E N GmbH  
Pharmazeutische Fabrik  
Postfach 266

7300 Esslingen

---

Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren  
Derivate als Zytostatika

---

05-08-82

3229169

-5-

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren Derivate als Zytostatika bei der Bekämpfung von malignen Erkrankungen in Kombination mit Arabinonukleosiden und zur Potenzierung der zytostatischen Wirkung von Arabinonukleosiden sowie Arzneimittel mit zytostatischer Wirkung, welche als Wirkstoffe diese Nukleoside in Kombination enthalten.

Es ist bekannt, daß verschiedene Pyrimidinnukleoside und einige von ihren Derivaten eine zytostatische Wirkung aufweisen (DE - OS 29 18 260, DE - OS 29 20 738, DE - OS 29 30 904, DE - OS 30 10 397, DE - OS 30 10 399, Ungar. Pat. 171 306).

Außerdem ist bekannt, daß einige Arabinonukleoside, z.B. Cytosinarabinosid (AraC) zytostatisch wirksam sind.

Ein Nachteil dieser Verbindungen ist jedoch ihre teilweise hohe Toxizität, so daß der therapeutische Index gering ist und eine Anwendung der Mittel nicht ohne Probleme ist, besonders wenn sie hoch dosiert werden müssen. Weitere Nachteile sind unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. Mutagenität und Teratogenität sowie ungünstiges pharmakokinetisches Verhalten.

Es wurden daher immer wieder Versuche unternommen, durch Kombination der bekannten Zytostatika mit anderen zytostatisch wirksamen Stoffen oder gänzlich anderen Wirkstoffen, diese Nachteile zu beseitigen. Die zytostatische Wirkung der Kombination sollte durch Synergismus (Wirkungsaddition oder Potenzierung) bei geringerer Toxizität wesentlich stärker sein als die der Einzelkomponenten. Untersuchungen mit solchen Kombinationen wurden verschiedentlich beschrieben z.B. in

Arzneim. Forsch. 20 (6), 781 (1970),

Arzneim. Forsch. 22 (7), 1184 (1972),

Arzneim. Forsch. 22 (8), 1421 (1972),

Arzneim. Forsch. 28 (9), 1564 (1978)

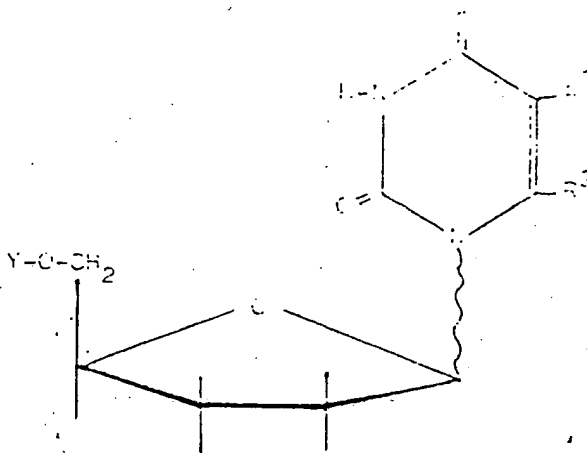
oder sind Gegenstand von Patentanmeldungen, z.B.

DE - OS 29 20 738, DE - OS 30 10 397 und DE - OS 29 30 904.

-6-

Die bekannten Nachteile der zytostatisch wirksamen Mittel konnten jedoch durch die beschriebenen Kombinationen bisher noch nicht zufriedenstellend beseitigt werden. So sind die Kombinationsmittel beispielsweise immer noch zu wenig wirksam. Die Mittel müssen daher hoch dosiert werden, wodurch der Organismus durch die toxische Wirkung stark belastet wird.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Kombinationen von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren Derivate der allgemeinen Formel I

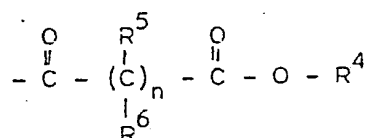
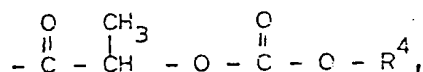
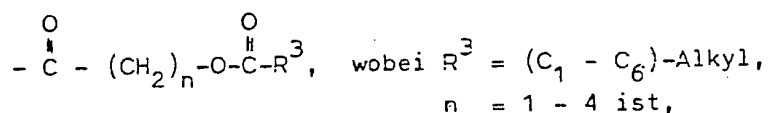
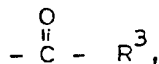


worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2-6 C-Atomen, einen geradkettigen oder verzweigten  $(C_2 - C_6)$ -Halogenalkyl- oder  $(C_2 - C_6)$ -Halogenalkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest bedeuten,

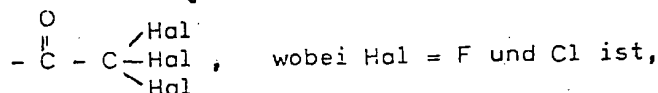
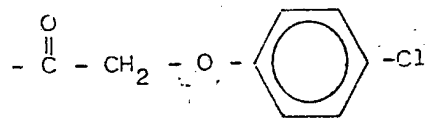
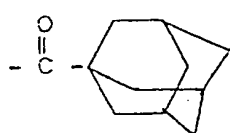
$R^2$  H oder Halogen bedeuten,

Y -H,



wobei  $\text{R}^4 = \text{H}$ , geradkettig oder verzweigt  
( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) - Alkyl ist,

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , die gleich oder verschieden sein können,  
ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte  
Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Phenyl-,  
Benzyl- oder Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 6 C-  
Atomen sind,  
 $n = 0 - 8$  ist,



bedeuten,

in Kombination mit Arabinonukleosiden, z.B.

AraC (Cytosin-arabinosid)

5-Fluor-AraC

5-Chloromercuri-AraC

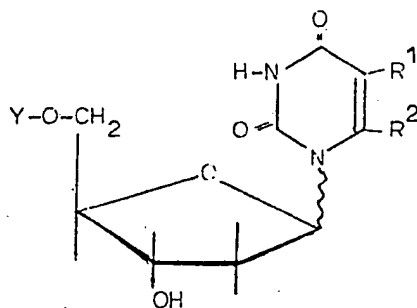
5-Chloro-AraC



eine starke zytostatische Wirkung ausüben, welche die Summe der Wirkungen der Einzelkomponenten weit übertrifft. Die synergistische Wirkung der beiden Komponenten läßt sich in vitro, z.B. in Zellkultur an L-1210-Mäuseleukämiezellen nachweisen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind entweder bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. nach DE-PS 1 620 185, DE - OS 30 10 397, DE - Pat.Anm. 31 41 199.

Diese Verbindungen können in der  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Form vorliegen. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:



worin

$R^1$  eine Ethylgruppe und  $R^2$  ein Wasserstoffatom bedeuten und

1. Y für -H

2. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,

3. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

4. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,

5. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,

6. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  und

7. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Cl}$  steht.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen nach Anspruch 1 in Kombination mit einem Arabinonukleosid können in Form von Pulver, Puder, Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sprays, Pasten, Salben, Cremen, Tabletten und Dragees vorliegen und parenteral (intravenös, intradermal, intramuskulär, intrathecal u.ä.), oral, rektal, intravaginal, intranasal oder lokal verabreicht werden.

Die Zubereitung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt durch Vermischen oder Auflösen der Wirkstoffe zusammen mit oder in pharmazeutisch üblichen verträglichen Hilfs-, Zusatz- und/oder Trägerstoffen, wie z.B. wässrigen oder nichtwässrigen Lösungsmitteln, Stabilisatoren, Emulgatoren, Suspensions-, Dispersions- und Netzmitteln und dgl. sowie geeigneten Additiven und erforderlichenfalls auch Farb- und Aromastoffen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind als Zytostatika zur Behandlung von malignen Erkrankungen vorteilhaft verwendbar. Durch die Kombination der beschriebenen Nukleoside und deren Derivate mit Arabinonukleosiden ergibt sich durch Potenzierung eine starke zytostatische Wirkung, welche die Summe der Wirkungen der Einzelkomponenten weit übertrifft. Die Belastung des Organismus durch toxische Verbindungen sowie unerwünschte Nebenwirkungen können durch die geringere Dosierung herabgesetzt werden. Außerdem lassen sich kleine Mengen hochwirksamer Arzneimittel vorteilhafter verabreichen als größere Gaben schwach wirksamer Mittel.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**